

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE-APPLICATION OF: Yukio NIHEI, et al.

GAU:

SERIAL NO: New Application

EXAMINER:

FILED: Herewith

FOR: ANTI-TUMOR AGENT

**REQUEST FOR PRIORITY**

COMMISSIONER FOR PATENTS  
ALEXANDRIA, VIRGINIA 22313

SIR:

- ☒ Full benefit of the filing date of International Application Serial Number PCT/JP02/06260, filed June 24, 2002, is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §120.
- ☐ Full benefit of the filing date(s) of U.S. Provisional Application(s) is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119(e):  
Application No. Date Filed
- ☒ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

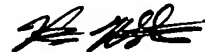
<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NUMBER</u>	<u>MONTH/DAY/YEAR</u>
JAPAN	2001-191067	June 25, 2001

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

- ☒ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee
- ☐ were filed in prior application Serial No. filed
- ☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number  
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.
- ☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and
- ☐ (B) Application Serial No.(s)  
☐ are submitted herewith  
☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Stephen G. Baxter

Registration No. 32,884

Customer Number

**22850**

Tel. (703) 413-3000  
Fax. (703) 413-2220  
(OSMMN 05/03)

Vincent K. Shier, Ph.D.

Registration No. 50,552

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2001年 6月25日

出 願 番 号

Application Number:

特願2001-191067

[ST.10/C]:

[JP2001-191067]

出 願 人

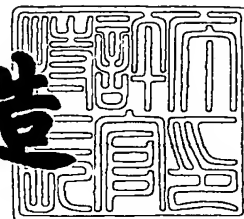
Applicant(s):

味の素株式会社

2002年 1月11日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3114664

【書類名】 特許願

【整理番号】 P7009AJ

【提出日】 平成13年 6月25日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/00 ADU

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社医薬研究所内

    【氏名】 二瓶 幸夫

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社医薬研究所内

    【氏名】 森永 芳弘

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社医薬研究所内

    【氏名】 鈴木 学

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社医薬研究所内

    【氏名】 須賀 泰世

【特許出願人】

    【識別番号】 000000066

    【氏名又は名称】 味の素株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100080229

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 石田 康昌

    【電話番号】 045-476-1131

【選任した代理人】

【識別番号】 100080816

【弁理士】

【氏名又は名称】 加藤 朝道

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 059042

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9803677

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 抗腫瘍剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】

抗腫瘍活性を有するチューブリン重合阻害活性物質と、抗炎症活性物質とを含有することを特徴とする抗腫瘍剤。

【請求項2】

当該チューブリン重合阻害活性物質が、コンブレタスタチン類及びその誘導体、ピンカアルカロイド類及びその誘導体、コルヒチン類及びその誘導体、ドラスタチン類及びその誘導体、ポドフィロトキシン類及びその誘導体、ステガナシン類及びその誘導体、アンフェチニル類及びその誘導体、フラボノイド類及びその誘導体、リゾキシニン類及びその誘導体、クラシン類A及びその誘導体、エポチロン類A及びB、及びそれ等の誘導体、ウエルウエスタチン類及びその誘導体、フェンスタチン類及びその誘導体、2-ストリルキナゾリン-4(3H)-オン類及びその誘導体、スチルベン類及びその誘導体、2-アリール-1,8-ナフチリジン-4(1H)-オン類及びその誘導体、5,6-ジヒドロインドール(2,1-a)イソキノリン類及びその誘導体、2,3-ベンゾ(b)チオフェン類及びその誘導体、2,3-置換ベンゾ(b)フラン類及びその誘導体、2,3-置換インドール類及びその誘導体、並びに2-メトキシエストラジオールから選択される請求項1記載の抗腫瘍剤。

【請求項3】

抗炎症活性物質が、ステロイド性抗炎症活性物質及びその類縁化合物、非ステロイド性抗炎症活性物質及びその類縁化合物、並びに抗炎症作用若しくは免疫抑制作用を有する物質の中から選択される請求項1記載の抗腫瘍剤。

【請求項4】

抗炎症活性物質がステロイド性抗炎症活性物質である請求項1又は3記載の抗腫瘍剤。

【請求項5】

抗炎症活性物質が、デキサメタゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン

、ベタメタゾン、トリアムシノロン、パラメタゾン、ベクロメタゾン、フルオノロンアセトニド、コルチゾル、及びこれ等の誘導体から選択される請求項 1 又は 4 記載の抗腫瘍剤。

【請求項 6】

デキサメタゾン及びその誘導体が、デキサメタゾン、そのエステル及びそれ等の塩から選択される請求項 5 記載の抗腫瘍剤。

【請求項 7】

当該チューブリン重合阻害活性物質が、コンプレタスタチン類及びその誘導体、並びにスチルベン類及びその誘導体から選択され、抗炎症活性物質がデキサメタゾン及びその誘導体から選択される請求項 1 記載の抗腫瘍剤。

【請求項 8】

当該チューブリン重合阻害活性物質が AC-7700 である請求項 1 記載の抗腫瘍剤。

【請求項 9】

当該チューブリン重合阻害活性物質が抗腫瘍剤の形態にあり、抗炎症活性物質が抗炎症剤の形態にある請求項 1 記載の抗腫瘍剤。

【請求項 10】

当該抗腫瘍剤と、抗炎症剤とが別々に投与される形態にある請求項 9 記載の抗腫瘍剤。

【請求項 11】

抗腫瘍活性を有するチューブリン重合阻害活性物質を含有する抗腫瘍剤であって、抗炎症活性物質と組み合わせて使用することを特徴とする抗腫瘍剤。

【請求項 12】

抗炎症活性物質を含有することを特徴とする、チューブリン重合阻害活性物質含有抗腫瘍剤用の毒性低減剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規抗腫瘍剤、特に詳しくは抗腫瘍活性を有するチューブリン重合阻

害活性物質と、抗炎症活性物質とを組み合わせた抗腫瘍剤に関する。チューブリン重合阻害活性物質を含有する抗腫瘍性の薬剤（抗腫瘍剤）を抗炎症活性物質と組み合わせて使用することにより、チューブリン重合阻害活性物質の致死用量を大幅に上昇させながら薬効用量は併用しない場合とほぼ同程度に維持することができるので、薬剤としての安全域を拡大することができる。また、同時に薬効用量におけるチューブリン重合阻害活性物質の毒性を大幅に改善することができる。その結果、従来の併用しない場合に比べて、医師等による抗腫瘍剤としての使用性が大幅に拡大し、また患者等への負担を軽減することができる。

## 【 0 0 0 2 】

本発明においては、抗腫瘍活性を有するチューブリン重合阻害活性物質を含有し、抗炎症活性物質と組み合わせて使用するための抗腫瘍製剤や、抗炎症活性物質を含有する、前記チューブリン重合阻害活性物質含有抗腫瘍製剤の毒性低減（軽減）剤も提供する。

## 【 0 0 0 3 】

## 【従来の技術】

現在、抗腫瘍剤としての開発が期待されているものの一つとして、チューブリン重合阻害活性物質を有効成分とする薬剤（抗腫瘍剤）の開発が進められている（Biochem. Molecular Biology Int. 25(6), 1153-1159, 1995; Br. Journal Cancer 71(4), 705-711, 1995; Journal Med. Chem. 34(8), 2579-2588, 1991; Biochemistry 28(17), 6904-6991, 1989、米国特許第56122号明細書、特開平7-228558号明細書、特開平8-301831号明細書等参照。）。

## 【 0 0 0 4 】

チューブリン重合阻害活性物質を有効成分とする薬剤について詳細に検討を進めた結果、本発明者等は、この薬剤が安全域（致死用量と薬効用量の比）及び薬効用量における毒性の点でその使用が制約されていることから、その薬効用量を維持しながら致死用量を上昇させると共に薬効用量における毒性を改善することにより、その薬剤の利用価値が大きく増大する可能性があること等を予測し、その抗腫瘍剤の有効成分の薬効用量を維持しながら、致死用量を上げてその安全域を拡大すると共に、薬効用量における毒性を低減（軽減）することにより、薬剤

としての使用性を拡大し、患者等への負担を軽減することができる薬剤を創出すべく、調査、検討を行った。

【0005】

このような情況下、チューブリン重合阻害活性物質を有効成分とする抗腫瘍剤の有効性（薬効）を維持しながら、毒性のみを改善する抗腫瘍剤の開発が求められる。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明が解決しようとする課題は、抗腫瘍剤にチューブリン重合阻害活性物質を有効成分として使用する場合に、この有効成分の薬効用量を維持しながらこのチューブリン重合阻害活性物質の致死用量及び薬効用量における毒性を大幅に改善することのできる薬剤（抗腫瘍剤）を開発することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は上記課題を解決すべく、抗腫瘍剤の有効成分に使用可能なチューブリン重合阻害活性物質としてコンブレタスタチン類やスチルベン類及びそれ等の誘導体等を中心に調査検討し、その薬効用量を維持しながら致死用量を引き上げると共に、その薬効用量の範囲で生じる種々の毒性、特に消化管毒性、肝毒性、及び循環器毒性を改善する方法について鋭意検討した結果、抗炎症活性物質、特にステロイド性の抗炎症活性物質を併用することにより、チューブリン重合阻害活性物質の致死用量を大幅に上げ、好ましくは2倍程度以上向上させ、毒性、特に消化管毒性、肝毒性、及び循環器毒性が大幅に低下し、一方薬効用量については併用の有無に関わらずほぼ同一であること、即ち、薬剤としての安全域が大幅に拡大すると共に薬効用量の範囲で毒性が大幅に改善すること等を見出しこれ等各種の知見に基づいて本発明を完成するに至った。

【0008】

即ち、本発明は抗腫瘍活性を有するチューブリン重合阻害活性物質と、抗炎症活性物質とを含有すること（両者を組み合わせることを含む。）に特徴を有する抗腫瘍剤に存する（本発明の抗腫瘍剤）。

## 【0009】

本発明の抗腫瘍剤は一つの製剤中に当該チューブリン重合阻害活性物質と、炎症活性物質とを少なくとも含有する製剤の形態でも、2種類の製剤、例えば炎症剤や当該チューブリン重合阻害活性物質含有抗腫瘍剤の形態でセットで存在することもできるし、2種類を組み合わせて使用する形態で別個に存在することもできる。

## 【0010】

当該チューブリン重合阻害活性物質については、チューブリン重合阻害活性を有しておればよく、特に制限は無い。抗腫瘍活性作用を有する物質を選択する必要がある、このような物質として知られ、また今後開発される物質であれば何れも採用可能である。例えば、コンブレタスタチン類 (combretastatins) 及びその誘導体、ビンブラスチン (vinblastine) 等ビンカアルカロイド類 (vinca alkaloids) 及びその誘導体、コルヒチン類 (colchicinoids) 及びその誘導体、ドラスタチン類 (dolastatins) 及びその誘導体、ポドフィロトキシン類 (podophyllotoxins) 及びその誘導体、ステガナシン類 (steganacins) 及びその誘導体、アンフェチニル類 (amphethiniles) 及びその誘導体、フラボノイド類 (flavonoids) 及びその誘導体、リゾキシニン類 (rhizoxins) 及びその誘導体、クラシン類 A (curacins A) 及びその誘導体、エポチロン類 A 及び B (epothilones A and B)、及びそれ等の誘導体、ウエルウエスタチン類 (welwistatins) 及びその誘導体、フェスンタチン類 (phenstatins) 及びその誘導体、2-ストリルキナゾリン-4 (3H)-オン類 (2-styrlquinazolin-4(3H)-ones) 及びその誘導体、スチルベン類 (stilbenes) 及びその誘導体、2-アリール-1, 8-ナフチリジン-4 (1H)-オン類 (2-aryl-1,8-naphthyridin-4(1H)-ones) 及びその誘導体、5, 6-ジヒドロインドール (2, 1-a) イソキノリン類 (5,6-dihydroindolo(2,1-a) isoquinolines) 及びその誘導体、2, 3-ベンゾ (b) チオフェン類 (2,3-benzo(b)thiophenes) 及びその誘導体、2, 3-置換ベンゾ (b) フラン類 (2,3-substituted benzo(b)furans) 及びその誘導体、2, 3-置換インドール類及びその誘導体 (2,3-substituted indoles)、並びに 2-メトキシエストラジオール (2-methoxyestradiol) から選択することができる (WO 00/48

606明細書等参照。 ) 。

【 0 0 1 1 】

抗腫瘍活性作用を有するコンプレタスタチン類、スチルベン類、及びこれ等の誘導体については各種の報告 (J. Med. Chem. 41:3022-3032, 1998; Bioorg. Med. Chem. Lett. 8: 3153-3158, 1998; Bioorg. Med. Chem. Lett. 8: 3371-3374, 1998; 米国第56,122号、米国第5,430,062号特許、特開平7-228558号公報、特開平8-301831号公報、W093/23357号明細書、W099/51246明細書等参照。) がなされており、この中に記載の物質を本発明に使用することができ (これ等チューブリン重合阻害活性物質に関する記載は参考により本願明細書中に全て組み込まれる。 )、その代表的な誘導体として (Z)-N-[2-メトキシ-5-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ビニル]フェニル]-L-セリンアミド塩酸塩 (Z)-N-[2-methoxy-5-[2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)vinyl]phenyl]-L-serinamide hydrochloride; 以下、「AC-7700」と称する。) を挙げることができる。

【 0 0 1 2 】

更に、W0 00/48606明細書中でチューブリン重合阻害活性を有するものとして示される物質については、全て本発明で使用するチューブリン重合阻害活性物質として使用することができ、またチューブリン重合阻害活性を有するものとして示される物質又はこの物質に関する当該国際公報 (明細書) の記載やその中で引用されている先行文献 (関係記載) は参考によりこの明細書中に全て組み込まれる。

【 0 0 1 3 】

本発明で使用する抗炎症活性物質については、特に制限は無いが、ステロイド性抗炎症活性物質及びその類縁化合物、非ステロイド性抗炎症活性物質及びその類縁化合物、並びに抗炎症作用若しくは免疫抑制作用を有する物質の中から好ましく選択することができる。

【 0 0 1 4 】

本発明で使用する抗炎症活性物質としては、より好ましくはステロイド性抗炎症活性物質を使用することができる。

【 0 0 1 5 】

このような抗炎症活性物質として、デキサメタゾン (Dexamethasone) 及びその誘導体、プレドニゾン (prednisolone) 及びその誘導体、メチルプレドニゾン (methylprednisolone) 及びその誘導体、ベタメタゾン (betamethasone) 及びその誘導体、トリアムシノン (triamcinolone) 及びその誘導体、パラメタゾン (paramethasone) 及びその誘導体、ベクロメタゾン (beclomethasone) 及びその誘導体、フルオノロンアセトニド (fluocinolone acetonide) 及びその誘導体、並びにコルチゾル (天然糖質コルチコイド) 及びその誘導体の中から選択することができる。

【 0 0 1 6 】

デキサメタゾン (Dexamethasone) 及びその誘導体、特にデキサメタゾン、そのリン酸エステル及びそれ等の塩 (ナトリウム塩等) から好ましく選択することができる。簡便には、抗炎症剤として流通しているものを、市場から入手することができる。

【 0 0 1 7 】

前記 2 種の有効成分のうち、代表的な事例を挙げると、当該チューブリン重合阻害活性物質として、特にコンプレタスタチン類及びその誘導体、並びにスチルベン類及びその誘導体から選択し、抗炎症活物質としてデキサメタゾン及びその誘導体 (エステル等) から選択することもできる。

【 0 0 1 8 】

当該チューブリン重合阻害活性物質を含む製剤 (抗腫瘍製剤) と、抗炎症活性物質を含む製剤 (抗炎症剤) とは同時に使用 (投与) することもでき、また時を異にして使用 (投与) することもできる。従って、別々に投与される形態でも、同一製剤の形態でもよい。両者それぞれ投与形態を異にすることもでき、その場合はそれぞれ別の製剤を構成する必要がある。

【 0 0 1 9 】

当該チューブリン重合阻害活性物質を抗腫瘍製剤の形態で、また抗炎症活性物質を抗炎症剤の形態で 사용할 ことができる。

【 0 0 2 0 】

本発明は、別の形態として抗腫瘍活性を有するチューブリン重合阻害活性物質

を含有する抗腫瘍製剤であって、抗炎症活性物質と組み合わせ、又はセットで使用することに特徴を有する抗腫瘍製剤（本発明の抗腫瘍製剤）に存する。

## 【 0 0 2 1 】

本発明は、更に別の形態として抗炎症活性物質を含有することに特徴を有する、チューブリン重合阻害活性物質含有抗腫瘍製剤用の毒性低減（軽減）剤（本発明の毒性低減剤）に存する。

## 【 0 0 2 2 】

本発明には先ず本発明の前記抗腫瘍剤が含まれるが、その外上記二つの別形態の発明が含まれ、この二つの別形態の発明は、2種の有効成分、抗腫瘍活性を有するチューブリン重合阻害活性物質と抗炎症活性物質とを組み合わせた薬剤である点で、前記本発明の抗腫瘍剤と実質的に同じであり、故に前記抗腫瘍剤の発明についての説明に基づいて容易に実施することができる。「抗腫瘍剤」は、本発明の前記「抗腫瘍剤」と区別するために使用する名称であって、当該チューブリン重合阻害活性物質を含有する腫瘍の治療、改善等のための薬剤であれば、抗腫瘍剤その他名称に依らず全て同等の意義を有する。

## 【 0 0 2 3 】

本発明においては、抗腫瘍のための薬剤として、例えば前記2種の有効成分を別々の製剤の形態で、しかも投与時期についても同時又は異にすることができるような形態で組み合わせることができる。また、2成分を同一製剤に含めて、製剤単位で個別に投与することもできる。このような使用形態の場合も、前記2種成分を少なくとも含むような薬剤も本発明の抗腫瘍剤に含まれる。

## 【 0 0 2 4 】

従って、例えば本発明で使用する少なくとも2種の有効成分を個別に有する複数の製剤が特定の包装容器内に一緒に、固定して含まれている必要はなく、別個に独立して存在していてもその目的（抗腫瘍効果の取得）で使用される限り本発明の抗腫瘍剤に含まれる。

## 【 0 0 2 5 】

更に、本発明の抗腫瘍剤には前記2種の有効成分を含み、適切に組み合わせることを必須要件とするが、有効に抗腫瘍効果を求めるといふ本発明の効果を阻害

しない限り、更に別の有効成分（同一の薬効成分〔抗腫瘍成分〕或いは別の薬効成分、目的とする薬効を高めたり、毒性（副作用）を更に低減（軽減）したりする成分等）を組み合わせ使用したり、或いは本発明の薬剤中に含めて使用したりすることもできるし、薬剤の調製においては薬剤の調製上必要な添加成分を適宜選択使用することができる。

#### 【 0 0 2 6 】

##### 【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施の形態について、本発明の抗腫瘍剤を中心に説明するが、2種の薬剤成分、抗腫瘍活性を有するチューブリン重合阻害活性物質と、抗炎症活性物質とを組み合わせることでは同一であるので、この説明に基づいて他の形態の発明も同様に理解することができる。

#### 【 0 0 2 7 】

本発明の抗腫瘍剤は、前記2種の有効成分を少なくとも含み、複数成分について投与時期を同時又は異にして投与可能で、当該2種成分を同一製剤としたり又は別途組み合わせて投与できる製剤の形態で使用することで哺乳動物、特にヒトの腫瘍を改善、予防、治療、腫瘍増殖阻止等広く腫瘍を抑制する作用を目的として使用する薬剤であり、前述の通りこの効果を奏する限り他の薬効成分を更に含んだり組み合わせたりすることもできるし、製剤調製上必要な成分を製剤中に含むこともできる。

#### 【 0 0 2 8 】

本発明に使用するチューブリン重合阻害活性物質については、前記に説明したように抗腫瘍活性を有するチューブリン重合阻害活性物質として知られているものの中から選択することができる（前記先行文献参照。）が、特に好ましいものとして下記スチルベン誘導体を挙げるることができる。

#### 【 0 0 2 9 】

本発明に使用することができるスチルベン誘導体の例としては、シススチルベンを基本骨格とする化合物でインビトロでチューブリン重合阻害活性及び抗腫瘍活性を示す化合物を採用することができる。抗腫瘍活性としては、特に腫瘍細胞増殖阻害活性を示すものが好ましい。公知化合物は勿論今後見出される化合物も

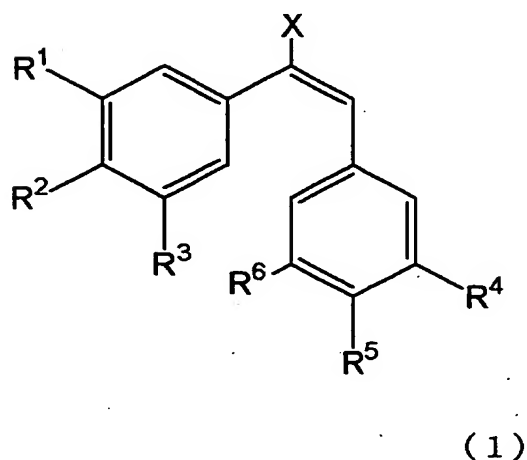
、当該スチルベン誘導体に含まれるものであれば本発明で使用可能なスチルベン誘導体に含まれる。更に、当該スチルベン誘導体には、動物体内でスチルベン誘導体に変換される誘導体も含まれる。体内で使用されたときに当該目的とする抗腫瘍活性を示す限り、各種塩、エステル、水和物等溶媒和物等の誘導体でも医薬的に許容される誘導体であれば本発明においてチューブリン重合阻害活性を示すスチルベン誘導体として使用可能である。

## 【 0 0 3 0 】

シススチルベンを基本骨格とする代表的なスチルベン誘導体には、好ましくは下記一般式（１）及び（２）で示される化合物が含まれる。この化合物は、各種の塩、水和物や溶媒和物の形態にあるもの、特に医薬的に許容される形態にあるものを含む。

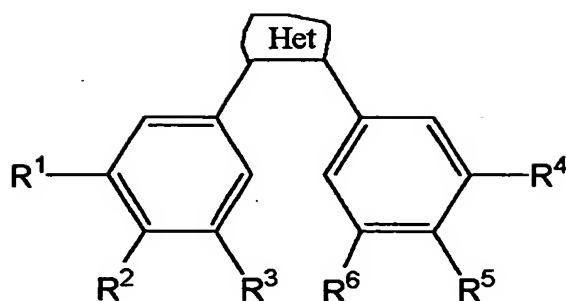
## 【 0 0 3 1 】

## 【化１】



## 【 0 0 3 2 】

## 【化 2】



(2)

## 【0033】

上記式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して低級アルコキシ基を、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子等）、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、リン酸エステル（水酸基との間でリン酸エステル化されて形成される置換基：-OP<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、以下同様。）、リン酸アミド（アミノ基との間でリン酸アミド化されて形成される置換基：-NHP<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、以下同様。）、アミノ低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ低級アルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、トリフルオロメチル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルアミノ基及びアミノ酸アシルアミノ基の何れかの置換基を、Xは水素原子又はニトリル基を、Hetは複素環を、それぞれ表す。

## 【0034】

上記低級アルキル及び低級アルコキシにおける炭素数は、それぞれ1～5である。また、低級アルカノイルにおける炭素数は2～6である。

## 【0035】

アミノ酸アシルアミノ基におけるアミノ酸アシル基は、アミノ酸から誘導されるアシル基であって、アミノ酸としてはα-アミノ酸、β-アミノ酸、γ-アミノ酸が挙げられる。好ましいアミノ酸としてはグリシン、アラニン、ロイシン、セリン、リジン、グルタミン酸、アスパラギン酸、スレオニン、バリン、イソロ

イシン、オルニチン、グルタミン、アスパラギン、チロシン、フェニルアラニン、システイン、メチオニン、アルギニン、 $\beta$ -アラニン、トリプトファン、プロリン、ヒスチジン等が挙げられる。特に、スレオニン又はセリンが薬効、安全性の面から好ましい。これ等アミノ酸は、L-体、D-体及びDL-体の何れでもよいが、L-体の方が好ましい。

## 【 0 0 3 6 】

複素環としては、例えばテトラゾール環、チアゾール環等を挙げることができる。また、複素環がチアゾール環の場合、置換基を有していてもよく、その場合の置換基としては低級アルキル基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ヒドラジノ基、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子等）、低級アルコキシ基が挙げられる。尚、低級アルキル及び低級アルコキシにおける炭素数は1～5である。

## 【 0 0 3 7 】

上記の如く本発明に使用可能なスチルベン誘導体は、構造的にシススチルベン骨格を有する化合物でチューブリン重合阻害活性及び／又は抗腫瘍活性を示す化合物である。スチルベン誘導体の具体例としては、例えば、コンブレタスタチン-A 4 が挙げられるが、特に限定されず、先行文献、例えば特許公報等の開示されている腫瘍増殖阻害性を有するスチルベン誘導体が挙げられる（米国特許第4,996,237号、第5,561,122号及び第5,430,062号特許、日本特開平7-228558号、特開平8-301831号、特開平10-81673号公報等参照。）。これ等の先行文献に記載のスチルベン誘導体は上記定義に含まれる限り全て本発明で使用可能なスチルベン誘導体として使用可能であり、前述の通り当該先行文献の内容も本件明細書の記載内容の一部として組み込まれる。

## 【 0 0 3 8 】

前記スチルベン誘導体を製造する場合には、前記文献に開示されている方法を含む慣用技術によって製造することができる。今後、開発されるスチルベン誘導体も、前記の通り製造、使用可能である。

## 【 0 0 3 9 】

本発明で使用可能なスチルベン誘導体には、前記した通り当該活性を動物体内

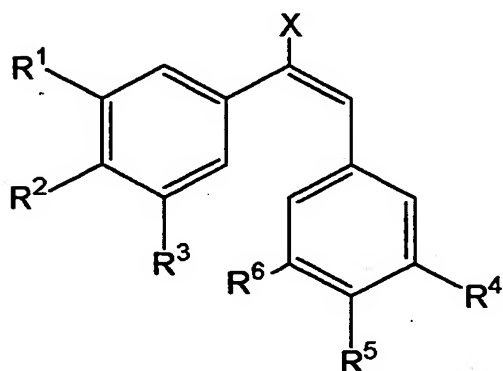
で示す限り、塩、エステル、その他の誘導体の形態にあるものや、体内でスチルベン誘導体に変換可能な誘導体も含まれる。

【0040】

本発明において使用可能なスチルベン誘導体としては、下記一般式(1')で示される化合物がより好ましい。

【0041】

【化3】



(1')

【0042】

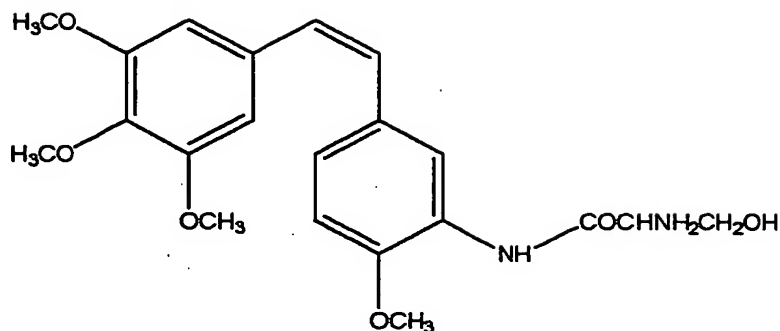
上記式(1')中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^5$ はメトキシ基を、 $R^4$ はアミノ基及びアミノ酸アシルアミノ基の何れかの置換基を、 $R^6$ 及びXは水素原子を、それぞれ表す。

【0043】

上記一般式(1')で示される化合物の中でも、下記の構造式(3)で示される化合物((Z)-N-[2-メトキシ-5-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ビニル]フェニル]-L-セリンアミド塩酸塩((Z)-N-[2-methoxy-5-[2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)vinyl]phenyl]-L-serinamide hydrochloride; AC-7700))が特に好ましい(以下、化合物(3)ともいう。)。当該化合物(3)は、塩の形態であってもよく、その塩の形態としては、塩酸塩、酢酸塩及びメタンスルホン酸塩等が挙げられる。

【0044】

【化 4】



(3)

【0045】

上記化合物 (3) (その医薬的に許容される塩、水和物及び溶媒和物を含む。  
 ) の製造及び当該化合物 (3) 及び不活性な医薬的に許容される担体又は希釈剤  
 を含有する経口及び非経口医薬組成物の製造については、特開平 8 - 3 0 1 8 3  
 1 号公報に広範囲に開示されているので、製造する場合参考となる。

【0046】

本発明の薬剤として、抗腫瘍活性を有するチューブリン重合阻害活性物質を含  
 む製剤の形態で使用する事ができる。この場合、このチューブリン重合阻害活  
 性物質を有効成分 (主成分) として含有する単独製剤の形態で使用する事もで  
 きるし、この成分に前記抗炎症活性物質を併用した製剤 (2 種有効成分併用製剤  
 ) の形態で使用する事もできる。この場合の製剤の形態には特に制限は無い。  
 経口製剤、非経口用製剤、特に注射剤の形態で使用する事ができる。チューブ  
 リン重合阻害活性物質については、幾つかの物質 (例えば、コンプレタスタチン  
 類、ピンカアルカロイド類、コルヒチン類、ドラスタチン類、ポドフィロトキシ  
 ン類、リゾキシシン類、2-メトキシエストラジオール等) について既に抗腫瘍剤  
 として検討が進められており、そのために知られている公知技術に基づいてその  
 製剤については容易に調製することもできる。

【0047】

本発明の抗腫瘍剤において、使用する抗炎症活性物質については前記製剤中に  
 併用使用することもできるが、既に抗炎症剤として知られ、また使用されている  
 ものを前記抗腫瘍活性を有するチューブリン重合阻害活性物質を含む製剤に別途

組み合わせて使用することができる。使用法等については抗炎症剤として知られている方法に従うことができる。本発明に使用する併用成分、抗炎症活性物質の併用によりチューブリン重合阻害活性物質の致死用量を上げ、好ましくは2倍程度又はそれ以上上昇させることができ、また薬効用量における毒性、特に消化管（下痢の改善等）、肝毒性（GPTの低下等）、循環器毒性（CPKの低下等）を大幅に改善することができ、一方薬効用量については本件の併用の有無に関わらずほぼ同一であることが見出されている。

## 【0048】

この結果、チューブリン重合阻害活性物質を抗腫瘍剤として使用する場合、その致死性の毒性及び薬効用量における毒性を大幅に改善するので、医師等関係者がこの薬剤を使用し易くなり、また投与される患者側の負担も大幅に軽減される。

## 【0049】

例えば、患者の症状等にも依るが、チューブリン重合阻害活性物質の投与量については、例えばAC-7700（注射剤）の場合、患者に対し1日当たり好ましくは0.1～10000mg程度、より好ましくは0.5～1000mg程度、更に好ましくは1～500mg程度使用することができる。本発明において併用する抗炎症活性物質の投与量については、例えばリン酸デキサメタゾンナトリウム（注射剤）を患者に投与する場合、1日当たり好ましくは0.1～10000mg程度、より好ましくは0.5～1000mg程度、更に好ましくは1～500mg程度使用することができる。

## 【0050】

尚、経口製剤として使用する場合には、前記注射剤として使用する成分量の2～20倍程度の範囲で、各々投与することができる。

## 【0051】

また、本発明において2種の有効成分として上記以外の成分や更にその誘導体を使用する場合の投与量についても、上記それぞれの投与量の範囲を参考にして、従来技術、手段を利用して適宜選択することができる。

## 【0052】

本発明で使用する必須の有効成分である前記2種類の成分をそれぞれ別製剤の

形態に含み別々に、抗腫瘍効果を求める患者に投与することができるが、前述の如くこの２種以外に薬剤成分を含有又は組み合わせて抗腫瘍効果を発揮する医薬として使用することができ、その場合も、抗腫瘍効果を発現する限り当然本発明に含まれる。また、チューブリン重合阻害活性物質を抗炎症活性物質と組み合わせて使用することができ、その場合更にこの２種成分に加えて、更に別の成分を含有又はこれと組み合わせて使用して同様に抗腫瘍効果を発揮するようなチューブリン重合阻害活性物質の使用も本発明に含まれる。

## 【 0 0 5 3 】

製剤の調製については、薬理学的に許容し得る各種の製剤用物質（補助剤等として）を含むこともできる。製剤用物質は製剤の剤形により適宜選択することができるが、例えば、賦形剤、希釈剤、添加剤、崩壊剤、結合剤、被覆剤、潤滑剤、滑走剤、滑沢剤、風味剤、甘味剤、可溶化剤等を挙げることができる。更に、製剤用物質を具体的に例示すると、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、ラクトース、マンニトール及びその他の糖類、タルク、牛乳蛋白、ゼラチン、澱粉、セルロース及びその誘導体、動物及び植物油、ポリエチレングリコール、及び溶剤、例えば滅菌水及び一価又は多価アルコール、例えばグリセロールを挙げることができる。

## 【 0 0 5 4 】

本発明に使用する有効成分を全て同一製剤中に含める必要がなく、各成分について或いはその２成分について適切な一又は二の製剤中に含めることができる。その場合、公知の又は将来開発される様々な医薬製剤の形態、例えば、経口投与、腹腔内投与、経皮的投与、吸入投与等各種の投与形態に調製することができる。本発明に使用する薬剤成分をこれ等様々な医薬製剤の形態に調製するためには公知の又は将来開発される方法を適宜採用することができる。

## 【 0 0 5 5 】

これ等様々な医薬製剤の形態として、例えば適当な固形又は液状の製剤形態、例えば顆粒、粉剤、被覆錠剤、錠剤、（マイクロ）カプセル、坐剤、シロップ、ジュース、懸濁液、乳濁液、滴下剤、注射用溶液、活性物質の放出を延長する製剤等を挙げることができる。

【 0 0 5 6 】

以上に例示した製剤形態にある本発明の薬剤には、目的とする薬効を奏するに有効な量の前記成分を少なくとも含有すべきことは当然のことである。

【 0 0 5 7 】

(本発明の抗腫瘍製剤)

前記の如く、抗腫瘍活性を有するチューブリン重合阻害活性物質を含有する抗腫瘍製剤であって、抗炎症活性物質と組み合わせて使用することに特徴を有する抗腫瘍製剤も本発明に含まれるが、2種類の薬剤成分を組み合わせることでは、前記本発明の抗腫瘍剤と実質的に同一であるので、前記詳細な説明や後述の実施例、更には公知技術に基づいて、同様にこの発明を容易に実施することができる。

【 0 0 5 8 】

(本発明の毒性低減剤)

同様に、抗炎症活性物質を含有することに特徴を有する、チューブリン重合阻害活性物質含有抗腫瘍製剤用の毒性低減剤も本発明に含まれるが、前記同様に2種類の薬剤成分を組み合わせることでは、前記本発明の抗腫瘍剤と実質的に同一であるので、前記詳細な説明や後述の実施例や公知技術に基づいて、同様にこの発明を容易に実施することができる。

【 0 0 5 9 】

【実施例】

以下に、実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこの実施例により何等制限されるものではない。

【 0 0 6 0 】

(実施例 1)

(1) 腫瘍細胞株・実験動物

ラット腫瘍株 (移植ラット系統) ;

悪性繊維性組織球腫MT-9 (F344、雄)。

【 0 0 6 1 】

MT-9はin vitro培養細胞として入手し、10%FBSを含むRPMI1640培養液で培養後、 $10^7$ 以上の細胞をラット背部皮下に移植した。腫瘍形成後は、腫瘍細片（約100mg）をトロッカーにて継代移植した。

【0062】

F344（5週齢）は日本チャールスリバー（CRJ）より購入した。

【0063】

（2）薬物及び投与方法

抗腫瘍活性を有するチューブリン重合阻害活性物質として、前記構造式（3）で示される（Z）-N-[2-メトキシ-5-[2-（3,4,5-トリメトキシフェニル）ビニル]フェニル]-L-セリンアミド塩酸塩（（Z）-N-[2-methoxy-5-[2-（3,4,5-trimethoxyphenyl）vinyl]phenyl]-L-serinamide hydrochloride）（AC-7700）を使用した。

【0064】

AC-7700は合成後、遮光、低温下（5℃）で保存され、秤量後、投与直前に生理食塩水に溶解した。

【0065】

デキサメタゾン（その誘導体）として、萬有製薬製の「デカドロロンS注射液」（リン酸デキサメタゾンナトリウム；Dexamethasone sodium phosphate；化学名：16 $\alpha$ -Methyl-9 $\alpha$ -fluoroprednisolone 21-phosphate disodium salt）（以下、単に「デキサメタゾン」或いは「DEX」と称する。）を投与直前に生理食塩水にて希釈し、尾静脈内投与した。

【0066】

（3）血液生化学検査法

エーテル麻酔下のラットを開腹し、ヘパリンを含むシリンジを用いて下大静脈より採血した。血液を3000rpm、10分遠心して血漿を取り、血漿中GOT、GPT、CPK、LDHを富士ドライケムで測定した。直ちに測定しない場合は、測定時まで-80℃で保存した。

【0067】

（4）in vivo薬効評価法（抗腫瘍効果）

MT-9/F344系；腫瘍皮下移植により継代されている腫瘍を摘出し、付着している結合組織及び壊死部位を除去後、ハサミを用いて腫瘍組織を細片化、ペースト状にし、約50～100mgの腫瘍組織を、トロッカーを用いてF344ラット背部皮下に移植した（day0）。

【0068】

腫瘍が測定可能なまでに増殖した後（約1～2週間後）、腫瘍サイズ（腫瘍体積）・体重を測定し、群分けした。

【0069】

腫瘍サイズ（腫瘍体積）・体重の測定は、投与終了後、翌日～3日目位まで毎日測定した。尚、腫瘍体積は以下の式より算出した。

$$\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)} = (\text{長径 (mm)}) \times (\text{短径 (mm)})^2 \times 1/2。$$

【0070】

また、抗腫瘍効果として以下の式よりT/C及びI.R.を算出し、T/Cが50%以下（I.R.が50%以上）で、かつコントロールに対して統計的に有意差があるときに抗腫瘍効果ありと判断し、最大の抗腫瘍効果が得られる日の抗腫瘍効果を薬効とした。

【0071】

$$T/C (\%) = (\text{薬物投与群の腫瘍体積}) / (\text{コントロール群の腫瘍体積}) \times 100。$$

$$I.R. (\%) = 100 - T/C。$$

【0072】

体重変化は薬効評価日の体重から治療開始日の体重を差し引いた値とした。尚、腫瘍重量（g）を（腫瘍体積 $\times 1/1000$ ）として換算し、それぞれ体重から差し引いた値を基に腫瘍重量を除外した体重変化として算出した。

【0073】

（5）統計解析

ラットの腫瘍の増殖は、正規分布に従わないものとして統計処理を行った。コントロールと各用量投与群の比較（2群間比較）を行う際には、Mann-Whitney U testを用い、P値が0.05以下の時に有意であると判定した。多群比較を行う際には、Scheffe's F testを用い、P値が0.05以下のときに有意であると判定した。

【 0 0 7 4 】

(6) 結果

【 0 0 7 5 】

(1) デキサメタゾンによるAC-7700の毒性軽減

MT-9をF344ラットの背部皮下に移植し、腫瘍生着後薬物を投与した。AC-7700は、単剤の薬効用量である10mg/kg、デキサメタゾンは1mg/kgをAC-7700投与前日に投与した。AC-7700投与終了6時間後の血液生化学指標を測定した。その結果を図1及び図2に示した。

【 0 0 7 6 】

この結果から、担癌ラットにおいて、デキサメタゾン (1mg/kg) はAC-7700 (10mg/kg) の毒性、肝毒性 (GPT) 及び循環器毒性 (CPK) を著しく軽減したことが分かる。

【 0 0 7 7 】

尚、消化管毒性については、マウスを用いた検討から、デキサメタゾンの併用によりAC-7700にて誘発される下痢が顕著に改善されることを確認している。

【 0 0 7 8 】

(2) AC-7700の薬効に対するデキサメタゾンの影響

デキサメタゾンのAC-7700の薬効に及ぼす影響をMT-9皮下移植F344ラットを用いて検討した。AC-7700は、10mg/kgの量とし、デキサメタゾンは、1mg/kgをAC-7700投与前日に投与した。投与は何れの薬物についても3日置き3回投与した。

【 0 0 7 9 】

AC-7700単独では、腫瘍増殖の顕著な抑制が観察された。また、デキサメタゾンを併用した際にも同様に腫瘍の増殖が抑制された (表1参照。)。デキサメタゾン併用の有無でAC-7700の抗腫瘍効果を比較してみたところ、両者の間に有意な差は認められなかった (Scheffe's F)。

【 0 0 8 0 】

【表1】

デキサメタゾンのAC-7700薬効に及ぼす影響

DEX (mg/kg/day)	AC-7700 (mg/kg/day)	I.R. (%)
0	0	0
0	10	84**
1	0	21
1	10	72**

(Mann-Whitney's U test; \*\*:  $p < 0.01$  vs 対照)

#### 【0081】

更に、CDF1マウス（雌）を用いた検討から、デキサメタゾン（5mg/kg/day、尾静脈内投与、AC-7700投与前日及び投与当日にそれぞれ投与）が、AC-7700（皮下投与、3日間隔3回投与）の最大耐量を43.6mg/kg/dayから、90mg/kg/dayより高い用量に上昇させることを確認している。

#### 【0082】

##### 【発明の効果】

本発明に依れば、チューブリン重合阻害活性物質を有効成分として含有する抗腫瘍剤において、抗炎症活性物質の併用で薬効用量を維持しながらこのチューブリン重合阻害活性物質の薬効用量における毒性を大幅に改善すると共に、致死用量を上げてその安全域を拡大することのできる薬剤（抗腫瘍剤）を提供する。

#### 【0083】

安全域を拡大し、医師等による腫瘍の治療、改善等への使用が拡大すると共に、患者等への負担が軽減する。故に、本発明は医薬品産業等で産業上極めて有用である。

##### 【図面の簡単な説明】

#### 【図1】

図1は実施例1の腫瘍移植ラットにおける毒性試験の結果を図示したものである（Sceffe's F test; \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ ）。

MT-9腫瘍皮下移植F344ラット／デキサメタゾン（1mg/kg）／AC-7700（10mg/kg）  
；血液生化学指標：GPT、■：-DEX；□：+DEX。

【図 2】

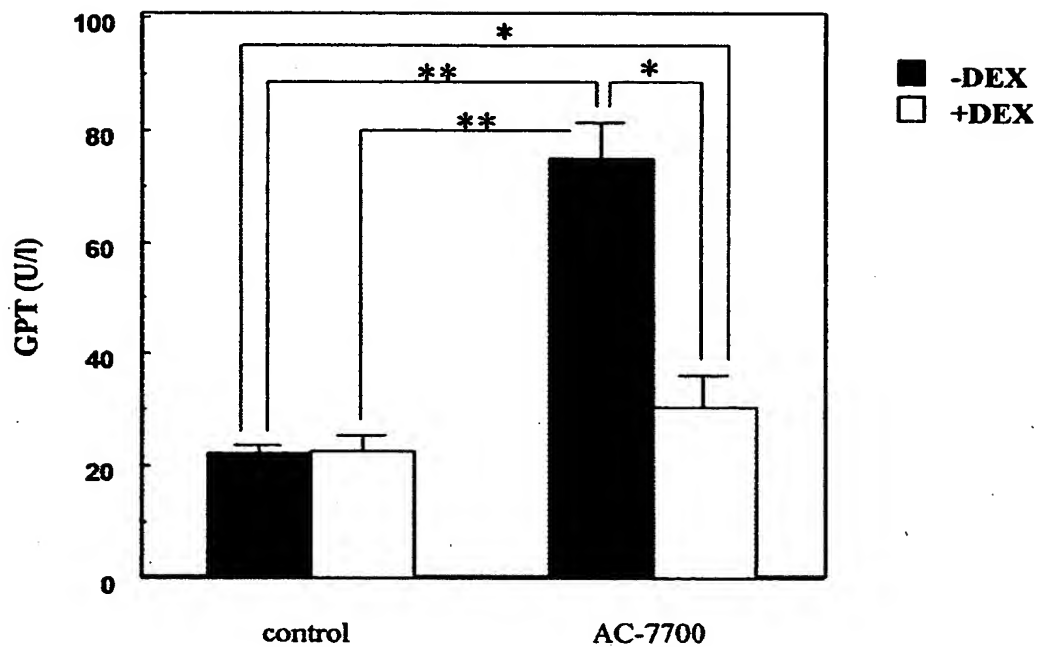
図 2 は実施例 1 の腫瘍移植ラットにおける毒性試験の結果を図示したものである (Sceffe's F test; \* $p < 0.05$ )。

MT-9腫瘍皮下移植F344ラット／デキサメタゾン (1mg/kg) ／AC-7700(10mg/kg)  
; 血液生化学指標: C P K ; ■ : -DEX ; □ : +DEX。

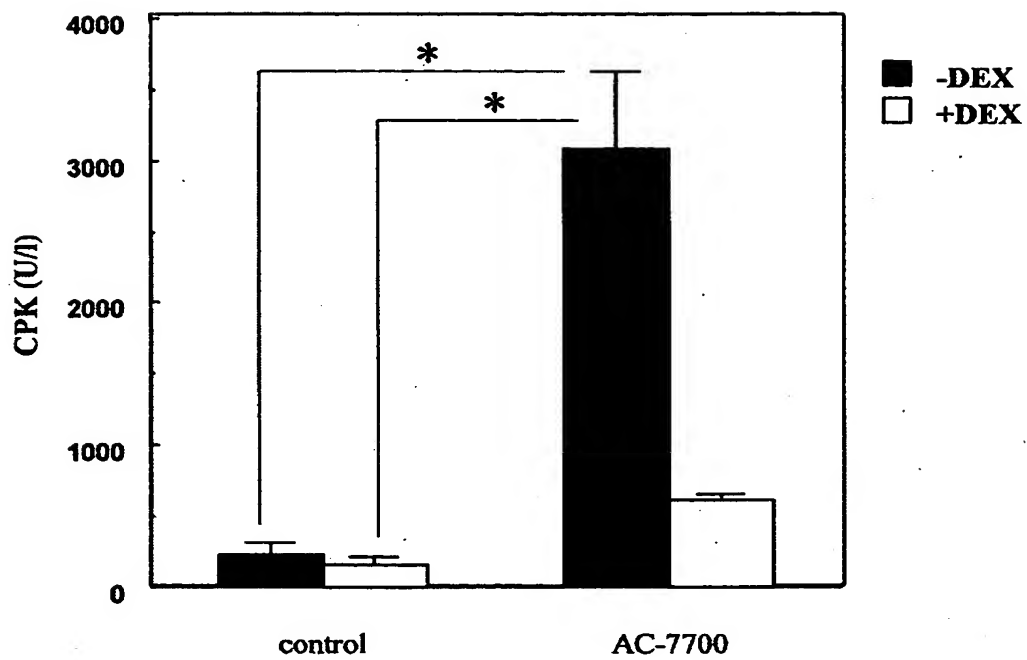
【書類名】

図面

【図1】



【図 2】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

抗腫瘍剤にチューブリン重合阻害活性物質を有効成分として使用する場合に、薬効用量を維持しながらこのチューブリン重合阻害活性物質の薬効用量における毒性を大幅に改善すると共に、致死用量を上げてその安全域を拡大することのできる薬剤（抗腫瘍剤）を開発する。

【解決手段】

抗腫瘍活性を有するチューブリン重合阻害活性物質と、抗炎症活性物質とを含有せしめて（組み合わせる；併用して）抗腫瘍剤を構成する。同一製剤中に当該2種の有効成分含めることもできるし、別々に投与する2種の製剤の形態に組み合わせることもできる。

【選択図】

なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0000000066]

1. 変更年月日	1991年 7月 2日
[変更理由]	住所変更
住 所	東京都中央区京橋1丁目15番1号
氏 名	味の素株式会社